

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 09-255656

(43)Date of publication of application : 30.09.1997

(51)Int.Cl.

C07D213/74
A61K 31/18
A61K 31/41
A61K 31/415
A61K 31/435
A61K 31/44
A61K 31/505
C07C311/21
C07D233/61
C07D239/42
C07D249/08
C07D285/135
C07D471/04

(21)Application number : 08-073753

(71)Applicant : HIDAKA HIROYOSHI
FUJI YAKUHIN:KK

(22)Date of filing : 28.03.1996

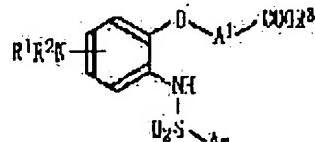
(72)Inventor : HIDAKA HIROYOSHI
INOUE TSUTOMU
MURATA MITSUSHIGE
NAKANO HIROYUKI
UMEZAWA ISAO
YOKOTA SHIZUAKI
YOSHIKAWA HIROE
SASAKI TOMOMITSU
YAJIMA YUMI
NAKAMURA HIROSHI
WATABE TAKAFUMI

BEST AVAILABLE COPY

(54) SULFONAMIDE DERIVATIVE AND MEDICINE CONTAINING THE SAME

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a sulfonamide derivative excellent in inhibitory action on blood platelet aggregation, useful as a therapeutic agent for circulatory system diseases such as myocardial infarction, pulmonary embolism, peripheral arterial obstruction,



This Page Blank (uspto)

cerebral thrombosis and cerebral infarction.

SOLUTION: This compound is shown by formula I (Ar is an aromatic hydrocarbon; A' is an alkylene; R1 and R2 are each H, an alkoxy carbonyl, a heterocyclic group or R1 and R2 form a heterocyclic group with N; R3 is H or an alkyl) or its salt such as 4-[2-(4-chlorobenzenesulfonyl)amino-5-(3-aminopyridin-2-yl) amino-phenoxy]butyric acid. The compound of formula I is obtained by reacting a compound of formula II (R3a is an alkyl) with a sulfonating reagent of the formula, ArSO₂X (X is a halogen) in a solvent (e.g. dioxane) in the presence of a base (e.g. pyridine) at 0-50°C for several minutes to 12 hours. The dose of the active ingredient is 1-300mg/kg/day orally or parenterally as an ointment or an injection.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

This Page Blank (uspto)

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平9-255656

(43)公開日 平成9年(1997)9月30日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
C 07 D 213/74			C 07 D 213/74	
A 61 K 31/18			A 61 K 31/18	
31/41			31/41	
31/415			31/415	
31/435			31/435	

審査請求 未請求 請求項の数 6 OL (全 20 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平8-73753

(22)出願日 平成8年(1996)3月28日

(71)出願人 000226541

日高 弘義

愛知県名古屋市天白区八幡山1101番地の1
タウン上八事5棟104号

(71)出願人 592197599

株式会社富士薬品

埼玉県大宮市桜木町4丁目383番地

(72)発明者 日▲高▼ 弘義

愛知県名古屋市天白区八幡山1101番地の1
タウン上八事5棟104号

(74)代理人 弁理士 有賀 三幸 (外3名)

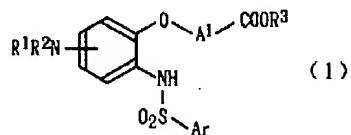
最終頁に続く

(54)【発明の名称】スルファンアミド誘導体及びこれを含有する医薬

(57)【要約】

【解決手段】次の一般式(1)

【化1】



(式中、Arは置換基を有してもよい芳香族炭化水素基、Al¹はアルキレン基、R¹及びR²は水素原子、置換基を有してもよい複素環式基又はR¹及びR²は隣接する窒素原子と一緒にになって置換基を有してもよい複素環式基を示し、R³は水素原子又はアルキル基を示す。)で表されるスルファンアミド誘導体又はその塩及びこれを含有する医薬。

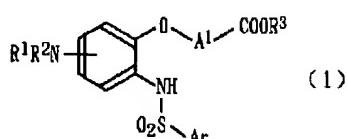
【効果】本剤は優れた血小板凝集阻害作用を有しており、心筋梗塞、肺塞栓症、末梢動脈塞栓症、脳血栓、脳梗塞等の循環器系障害の治療剤として有用である。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 次の一般式(1)

【化1】



(式中、Arは置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を示し、A¹はアルキレン基を示し、R¹及びR²はそれぞれ水素原子、アルコキシカルボニル基又は置換基を有していてもよい複素環式基を示すか、R¹とR²が隣接する窒素原子と一緒にになって置換基を有していてもよい複素環式基を形成し、R³は水素原子又はアルキル基を示す。)で表されるスルファンアミド誘導体又はその塩。

【請求項2】 Arが、ハロゲン原子、アルキル基及びアルコキシル基から選ばれる置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基である請求項1記載のスルファンアミド酸誘導体又はその塩。

【請求項3】 A¹が炭素数3～6の直鎖又は分岐鎖のアルキレン基である請求項1又は2記載のスルファンアミド誘導体又はその塩。

【請求項4】 R³が水素原子である請求項1～3のいずれか1項記載のスルファンアミド誘導体又はその塩。

【請求項5】 請求項1～4のいずれか1項記載のスルファンアミド誘導体又はその塩を有効成分とする医薬。

【請求項6】 血小板凝集抑制剤である請求項5記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、スルファンアミド誘導体又はその塩及びこれを含有する医薬に関する。

【0002】

【従来の技術】 わが国は、人口の高齢化に伴い、その死因のうち、循環器系疾患によるものが増加し、悪性腫瘍とともに大きな割合を占めていることは周知の事実である。循環器系疾患治療薬として血管拡張により血圧を低下させ、かつ血流の改善作用を行うことはきわめて有効な方法であり、また、血小板凝集作用を抑制することは動脈血栓の発生を防止する有用な手段である。

【0003】 血小板はDonneによって1842年に発見されて以来(C. A. Acad. Sci (Paris) 14, 336, 1842)、長い間、止血に必要な血液中の1成分として扱われてきた。今日では、血小板は、単に止血機構の主役を演ずるだけではなく臨床的に注目される動脈硬化への関与、血栓性疾患を含む循環器疾患、ガン転移、臓器移植後の拒絶反応、更に免疫反応への関与等多機能性を示すことが明らかにされている。

【0004】 しかしながら、血小板凝集抑制剤を用いた

治療法の歴史は比較的新しく、例えばスルファンアミドの骨格を有する血小板凝集抑制剤も数多く知られているものの、それらの血小板凝集抑制効果は未だ十分とは言えない。そこで、循環器系疾患に対する優れた治療効果を示す血小板凝集抑制剤の開発が望まれている。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】 従って、本発明の目的は、優れた血小板凝集抑制作用を有し、心筋梗塞、肺栓塞症、末梢動脈塞栓症、脳血栓、脳梗塞等の循環器系疾患の治療剤として有用な新規化合物を提供することである。

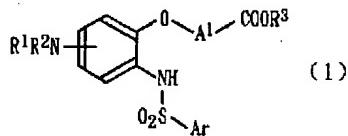
【0006】

【課題を解決するための手段】 斯かる実情において、本発明者らはトロンボキサンA2レセプター阻害剤が血小板凝集阻害作用のあることに着目し、スルファンアミド誘導体のトロンボキサンA₂レセプター阻害作用について種々検討した結果、下記一般式(1)で表されるスルファンアミド誘導体が優れた血小板凝集抑制効果を有し、医薬として有用であることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0007】 すなわち、本発明は、次の一般式(1)

【0008】

【化2】



【0009】 (式中、Arは置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を示し、A¹はアルキレン基を示し、R¹及びR²はそれぞれ水素原子、アルコキシカルボニル基又は置換基を有していてもよい複素環式基を示すか、R¹とR²が隣接する窒素原子と一緒にになって置換基を有していてもよい複素環式基を形成し、R³は水素原子又はアルキル基を示す。)で表されるスルファンアミド誘導体又はその塩を提供するものである。

【0010】 また、本発明は一般式(1)で表されるスルファンアミド誘導体又はその塩を有効成分とする医薬を提供するものである。

【0011】

【発明の実施の形態】 一般式(1)中、Arは置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を示すが、当該芳香族炭化水素基としては炭素数6～14の芳香族炭化水素基が挙げられ、具体的にはフェニル基、インデニル基、ナフチル基、アントラセニル基等が挙げられ、このうちフェニル基又はナフチル基が特に好ましい。当該芳香族炭化水素基に置換し得る基としては、ハロゲン原子、アルキル基及びアルコキシル基が挙げられる。ここで、ハロゲン原子としてはフッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子が挙げられる。アルキル基としては炭素数

1～6の直鎖又は分岐鎖のアルキル基、例えばメチル基、エチル基、n-ブロビル基、イソブロビル基、n-ブチル基、tert-ブチル基等が挙げられる。また、アルコキシル基としては、炭素数1～6の直鎖又は分岐鎖のアルコキシル基、例えばメトキシ基、エトキシ基、n-ブロボキシ基、イソブロボキシ基、イソブロトキシ基等が挙げられる。

【0012】特に好ましいArとしては、フェニル基、ハログン化フェニル基、トリル基、メトキシフェニル基及びナフチル基を挙げることができる。

【0013】一般式(1)中、A¹としてはアルキレン基を示すが、炭素数1～12、特に炭素数3～6の直鎖又は分岐鎖のアルキレン基が好ましい。具体的には、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基、プロピレン基、2-ブロビレン基、ジメチルメチレン基、テトラメチレン基、1-メタルトリメチレン基、2-メチルトリメチレン基、3-メチルトリメチレン基、1-エチルエチレン基、2-エチルエチレン基、2, 2-ジメチルエチレン基、1, 1-ジメチルエチレン基、エチルメチルメチレン基、ベンタメチレン基、1-メチルテトラメチレン基、2-メチルテトラメチレン基、3-メチルテトラメチレン基、4-メチルテトラメチレン基、1, 1-ジメチルトリメチレン基、2, 2-ジメチルトリメチレン基、3, 3-ジメチルトリメチレン基、1, 3-ジメチルトリメチレン基、2, 3-ジメチルトリメチレン基、1, 2-ジメチルトリメチレン基、1-エチルトリメチレン基、1, 1, 2-トリメチルエチレン基、ジエチルメチレン基、ヘキサメチレン基、1-メチルペンタメチレン基、1, 1-ジメチルテトラメチレン基、2, 2-ジメチルテトラメチレン基、3, 3-ジメチルテトラメチレン基、4, 4-ジメチルテトラメチレン基、1, 1, 3-トリメチルトリメチレン基、1, 1, 2-トリメチルトリメチレン基、1, 1, 2-テトラメチルエチレン基、1, 1-ジメチル-2-エチルエチレン基、1, 1-ジエチルエチレン基、ヘプタメチレン基、1-メチルヘキサメチレン基、1, 1-ジメチルペンタメチレン基、2, 2-ジメチルペンタメチレン基、3, 3-ジブチルペンタメチレン基、4, 4-ジメチルペンタメチレン基、5, 5-ジメチルペンタメチレン基、1, 1, 4-トリメチルテトラメチレン基、1, 1, 2-トリメチルテトラメチレン基、1, 1, 3-トリメチルテトラメチレン基、1, 1, 2-テトラメチルトリメチレン基、1, 1, 3-テトラメチルトリメチレン基、1, 1-ジメチル-2-エチルトリメチレン基、1, 1-ジメチル-3-エチルトリメチレン基、オクタメチレン基、1-メチルヘプタメチレン基、1, 1-ジメチルヘキサメチレン基、ノナメチレン基、1-メチルオクタメチレン基、1, 1-ジメチルヘプタメチレン基、デカメチレン基、1-メチルノナメチレン基、1, 1-ジメチルノナメチレン基、ドデカメチ

レン基、1, 1-ジメチルデカメチレン基等が挙げられ、このうちトリメチレン基、テトラメチレン基、ベンタメチレン基が更に好ましい。

【0014】R¹及びR²で示されるアルコキシカルボニル基としては、総炭素数2～7のアルコキシカルボニル基が好ましく、具体的にはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基等が挙げられる。

【0015】また、R¹及びR²で示される置換基を有していてもよい複素環式基としては、飽和又は不飽和の複素環式基が挙げられ、このうち不飽和の複素環式基、特に芳香族複素環式基が好ましい。また、当該複素環を構成するヘテロ原子としては窒素原子、酸素原子、硫黄原子が挙げられる。また、当該複素環式基の具体例としては、ビリジル基、チエニル基、フリル基、ビリミジル基、インドリル基、イミダゾリル基、クマリニル基、フタルイミジル基、キノリル基、ビペラニジル基、テトラゾリル基、トリアゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基又はそれらのチエノー、ビリジノー、ビリミジノー、ビラジノー、ビリダジノー又はベンゾ縮合体等が挙げられる。

【0016】また、この複素環式基に置換し得る基としては、ハログン原子、アルキル基、アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基等が挙げられる。ここでアルキル基としては炭素数1～6の直鎖又は分岐鎖のアルキル基が挙げられ、アルコキシル基としては炭素数1～6の直鎖又は分岐鎖のアルコキシル基が挙げられる。

【0017】特に好ましい置換基を有していてもよい複素環式基としては、ハログン原子、アルキル基、アルコキシル基、ニトロ基及びアミノ基から選ばれる1～2個が置換していてもよいビリジル、ビリミジル又はチアジアゾリル基が挙げられる。

【0018】また、-N(R¹)R²で形成される置換基を有していてもよい複素環式基としては、飽和又は不飽和の複素環式基が挙げられ、このうち不飽和の複素環式基、特に芳香族複素環式基が好ましい。当該複素環式基の具体例としては、ビリジル基、ビリミジル基、インドリル基、インダゾリル基、フタルイミジル基、キノリル基、ビペラニジル基、テトラゾリル基、トリアゾリル基、オキサゾリル基又はそれらのチエノー、ビリジノー、ビリミジノー、ビラジノー、ビリダジノー又はベンゾ縮合体が挙げられる。

【0019】また、この複素環式基に置換し得る基としては、ハログン原子、アルキル基、アルコキシル基、ニトロ基、アミノ基等が挙げられる。ここでアルキル基としては炭素数1～6の直鎖又は分岐鎖のアルキル基が挙げられ、アルコキシル基としては炭素数1～6の直鎖又は分岐鎖のアルコキシル基が挙げられる。

【0020】特に好ましい-N(R¹)R²で示される置換基を有していてもよい複素環式基としては、ハログン原子、

アルキル基、アルコキシル基、ニトロ基及びアミノ基から選ばれる1～2個が置換していてもよい、イミダゾリル、トリアゾリル又はイミダゾビリジル基が挙げられる。

【0021】またR³で示されるアルキル基としては、炭素数1～10の直鎖、分岐鎖又は環状のアルキル基が挙げられ、具体的にはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ベンチル基、イソベンチル基、ネオベンチル基、tert-ベンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 2-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルベンチル基、2-メチルベンチル基、3-メチルベンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロベンチル基、シクロヘキシル基などが挙げられ、このうちメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基が特に好ましい。

【0022】本発明のスルファンアミド誘導体の好ましい態様としては、A_rがハロゲン原子、アルキル基及びアルコキシル基から選ばれる置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基であり；A¹が炭素数3～6の直鎖又は分岐鎖のアルキレン基であり；R¹及びR²がそれぞれ水素原子、アルコキシカルボニル基又はハロゲン原

子、アルキル基、アルコキシル基、ニトロ基及びアミノ基から選ばれる1～2個が置換していてもよいビリジル、ビリミジルもしくはチアジアゾリル基を示すか、R¹及びR²が隣接する窒素原子と一緒にになって、ハログン原子、アルキル基、アルコキシル基、ニトロ基及びアミノ基から選ばれる1～2個が置換していてもよいイミダゾリル、トリアゾリル又はイミダゾビリジル基を形成し；R³が水素原子である化合物が挙げられる。

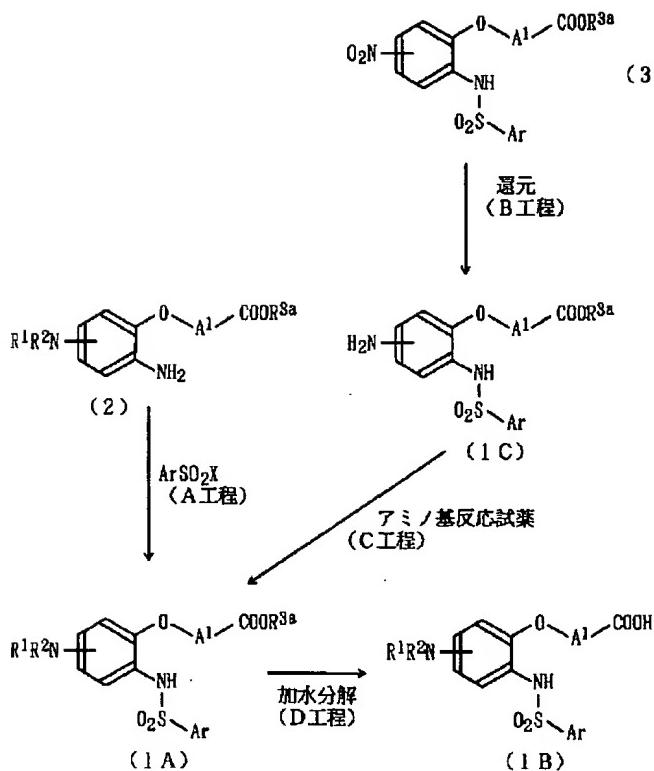
【0023】本発明のスルファンアミド誘導体の塩としては、薬学的に許容される塩であれば特に制限されず、そのような塩としては、好適にはナトリウム塩、カリウム塩又はカルシウム塩のようなアルカリ金属又はアルカル土類金属の塩；フッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩のようなハロゲン化水素酸塩；炭酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、リン酸塩などの無機塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩のような低級アルキルスルホン酸塩；ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩のようなアリールスルホン酸塩；フマール酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、マレイイン酸塩等の有機酸塩；及びグルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩を挙げることができる。

【0024】また本発明には、上記一般式(1)の水和物、薬学的に許容される各種溶媒和物や結晶多形のもの等も含まれる。

【0025】本発明化合物(1)は、例えば次の反応式に従って製造することができる。

【0026】

【化3】



【0027】(式中、 $\text{R}^{\beta\alpha}$ はアルキル基を示し、Xはハロゲン原子を示し、Ar、 A^1 、 R^1 及び R^2 は前記と同じ)

【0028】すなわち、一般式(2)で表される化合物に ArSO_2X で表されるスルfonyl化試薬を反応させることにより本発明化合物(1A)を得ることができる(A工程)。一方、一般式(3)で表される化合物のニトロ基を還元することにより化合物(1C)を得ることができ(30)る(B工程)。この化合物(1C)にアミノ基反応試薬を反応させることにより化合物(1A)を得ることができる(C工程)。更に、化合物(1A)は加水分解することにより化合物(1B)とすることができる(D工程)。以下、各工程毎に説明する。

【0029】(A工程)化合物(2)を適当な溶媒中、必要ならば塩基の存在下、例えば塩化ベンゼンスルfonyl等のスルfonyl化試薬を作用させることにより、化合物(1A)を得ることができる。用いられる塩基としては、トリエチルアミン、ピリジンが挙げられる。溶媒としては、例えばジオキサン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルfonyキシド、1,2-ジエトキシエタン、塩化メチレン、ベンゼン、トルエン、ピリジン等を例示できる。反応に際しては、化合物(2)1モルに対し、例えば塩化ベンゼンスルfonylを1.2モル程度、塩基を1.2モル程度使用するのが好ましく、反応温度は0~50°Cであり、反応時間は数分~12時間で行うことが好ましい。

【0030】(B工程)化合物(3)を適当な溶媒中、

ニトロ基をアミノ基に還元することにより化合物(1C)が得られる。還元方法としてはすず及び鉄等の金属と塩酸により還元するか、パラジウム、ラネーニッケル等の触媒の存在下に接触還元が利用できる。

【0031】(C工程)化合物(1C)を適当な溶媒中、必要ならば塩基の存在下、適当な脱離基を有する脂肪族あるいは芳香族化合物等のアミノ基と反応する試薬を作用させることにより化合物(1A)が得られる。溶媒としては、A工程と同様の溶媒を使用することができ、反応に際しては、化合物(1C)1モルに対し、アミノ基と反応する試薬1.0~1.1モル、塩基を0~1.5モル使用することが好ましく、反応温度は室温~150°Cであり、反応時間は数分~12時間で行うことが好ましい。

【0032】(D工程)化合物(1A)を適当な溶媒に溶解させ、通常のエステル加水分解を、塩基性条件下、酸性条件下、あるいは中性条件下で行うことにより化合物(1B)が得られる。塩基性条件下で用いる塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウム等が挙げられ、酸性条件下で用いる酸としては塩酸、硫酸等の無機酸、三塩化ホウ素等のルイス酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸等が挙げられ、中性条件下では、ヨウ化リチウム、臭化リチウム等のハロゲンイオン、チノール及びセノレール等のアルカリ金属塩、ヨードトリメチルシリジン及びエステラーゼのような酵素が挙げられる。反応に用いる溶媒としては、水、アルコール(例えばメタノール、エタノール)、アセトン、ジオキサン、アセトニト

リル、テトラヒドロフラン、N、N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルフォキシド、ギ酸、酢酸、ピリジン、ルチジン、コリジン等が用いられる。上記の常用の溶媒は、水との混合物を用いてもよい。反応は通常室温で進行するが、氷冷下にて行う必要のあるもの、あるいは加熱をするものもあり、常法により適宜選択して行うことができる。

【0033】A工程は、R¹ 及びR² が隣接する窒素原子と一緒にになって置換基を有していてもよい複素環式基を示す場合に有用であり、一方、C工程はR¹ 及びR² のうち少なくとも一方が置換基を有していてもよい複素環式基を示す場合に有用である。

【0034】前記反応に用いられる化合物（2）は、例えばハロゲン化-o-ニトロフェノールにハロゲン化脂肪酸類を反応させてハロゲン化-o-ニトローフェノキシ脂肪酸類を得、次いでこれにNH(R¹)R² で示されるアミン類を反応させることにより得ることができる。一方、化合物（3）は、ニトロ化-o-アミノフェノールにハロゲン化脂肪酸類を反応させて、ニトロ化-o-アミノフェノキシ脂肪酸類を得、次いでこれにアリールスルファン酸ハライドを反応させることにより得ることができる。

【0035】上記反応により得られる本発明の化合物（1）は、通常の分離精製手段、例えば、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等により容易に結晶又は液状物として単離することができる。

【0036】本発明の医薬は、ヒトを含む哺乳動物の治

療剤として、その薬理作用及びその投与目的に応じ、そのまま又は各種製剤の形態で使用することができる。当該製剤は、活性成分として有効な量の一般式（1）の化合物若しくはその塩とその薬学的に許容される担体を均一に混合して製造できる。本発明製剤の有効成分の投与量は、用法、患者の年令、性別、その他の条件等に応じて適宜選択されるが、通常1～300mg/kg/日の範囲とするのがよい。また、上記担体としては、投与に対して望ましい製剤の形態に応じた広い範囲のものを使用することができる。更に、本発明製剤は経口的又は軟膏、注射等の非経口的投与に対して適する単位服用形態にあることが望ましい。

【0037】

【発明の効果】本発明の新規化合物は、優れた血小板凝集阻害作用を有しており、心筋梗塞、肺塞栓症、末梢動脈塞栓症、脳血栓、脳梗塞等の循環器系障害の治療剤として有用である。

【0038】

【実施例】次に本発明を実施例を挙げて更に具体的に説明するが、これらは、単に例示であって本発明を制限するものではない。

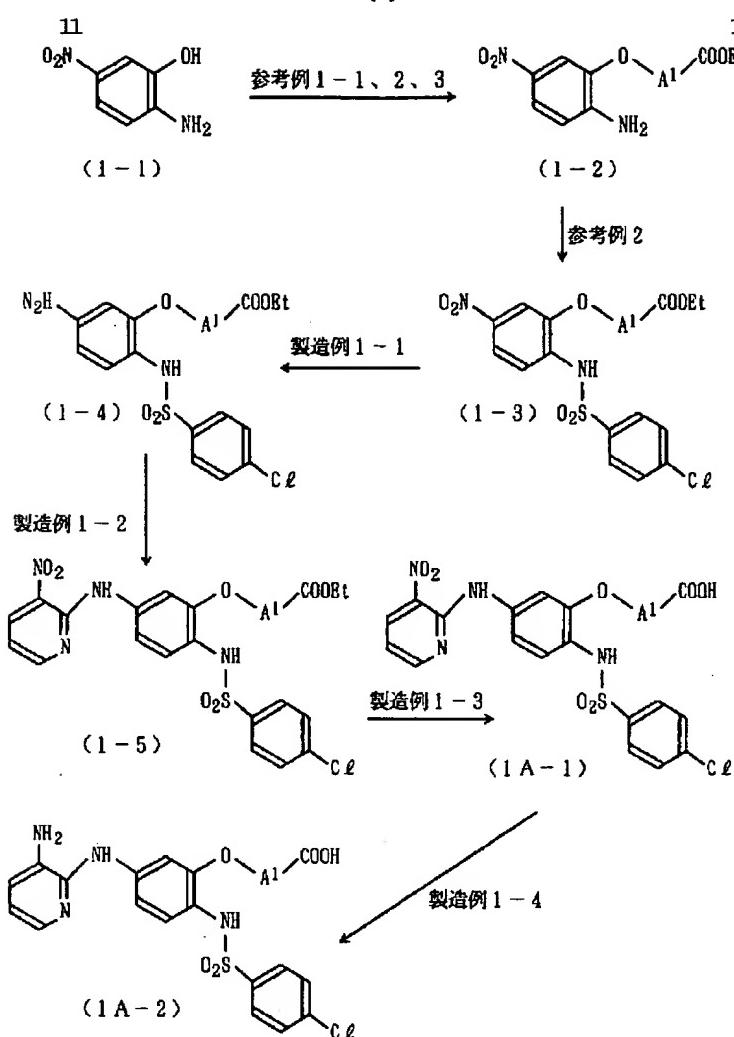
【0039】製造例1～3

下記に本発明のスルファンアミド誘導体の合成法を示す。

【0040】製造例1

【0041】

【化4】



【0042】(式中、 A^1 はトリメチレン基、テトラメチレン基又はベンタメチレン基を示す。)

【0043】参考例1-1

5-(2-アミノ-5-ニトロフェノキシ)吉草酸エチルの製造

2-アミノ-5-ニトロフェノール60g (38.96 mM) をN, N-ジメチルホルムアミド(以下、「DMF」と言う) 200mlに溶解し、ヨウ化ナトリウム70g、炭酸カリウム80gを加え、氷冷下攪拌しながら5-ブロモ吉草酸エチル99g (47.37 mM) を滴下した。滴下終了後、60°Cで18時間攪拌した。反応液を、飽和食塩水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣を酢酸エチル-ヘキサン(1:3)を展開溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、5-(2-アミノ-5-ニトロフェノキシ)吉草酸エチルを褐色油状物として84.6g (77%) 得た。FABMS及びNMRの結果を次に示した。

【0044】FABMS(m/z) : 283($M+1$)

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3 , δ) : 1.27(3H, t, $J=6.92\text{Hz}$), 1.83-1.93(4H, m), 2.42(2H, t, $J=6.93\text{Hz}$), 4.10(2H, t, $J=5.61\text{Hz}$

), 4.16(2H, q, $J=6.92\text{Hz}$), 4.64(2H, br s), 6.63(1H, d, $J=8.58\text{Hz}$), 7.64(1H, d, $J=2.31\text{Hz}$), 7.81(1H, dd, $J=2.31, 8.91\text{Hz}$)

【0045】参考例1-2

4-(2-アミノ-5-ニトロフェノキシ) 酢酸エチルの製造

2-アミノ-5-ニトロフェノール10.0g (64.9mM) をアセトン150mlに溶解し、ヨウ化カリウム12.0g、炭酸カリウム10.0g 及び4-ブロモ酢酸エチルエステル15g (76.9mM) を加え24時間加熱還流した。溶媒を減圧下留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:3)で溶出される画分より目的物(2-2)を黄色の結晶として10.4gを得た。これをメタノールで再結晶して、4-(2-アミノ-5-ニトロフェノキシ) 酢酸エチルを淡黄色結晶として8.4g (収率48.3%)を得た。融点、FABMS及びNMRの結果を次に示した。

【0046】mp. : 97~98°C

FABMS(m/z) : 269($M+1$)

¹H-NMR(270MHz,CDCl₃) δ : 1.27(3H,t,J=7.10Hz), 2.20(2H,tt,J=5.94,7.08Hz), 2.53(2H,t,J=7.09Hz), 4.13(2H,t,J=5.94Hz), 4.16(2H,q,J=7.15Hz), 4.57(2H,br s), 6.63(1H,d,J=8.90Hz), 7.65(1H,d,J=2.31Hz), 7.81(1H,dd,J=8.75,2.47Hz)

【0047】参考例1-3

6-(2-アミノ-5-ニトロフェノキシ)カブロン酸エチルの製造

2-アミノ-5-ニトロフェノール5.0g(32.46mM)をDMF 50mlに溶解し、6-プロモヘキサン酸エチル7.24g(32.46mM)を加え、冰水冷却下攪拌しながらヨウ化ナトリウム5.4g、炭酸カリウム5.37gを加え、室温で48時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-n-ヘキサン(1:2)で溶出される画分より目的物(2-3)を褐色油状物として6.6gを得た。この物は徐々に結晶化した。これをエタノールより再結晶し、6-(2-アミノ-5-ニトロフェノキシ)カブロン酸エチルを黄色結晶として4.8g(収率49.9%)を得た。融点、FABMS及びNMRの結果を次に示した。

【0048】mp. : 43~44°C

FABMS(m/z) : 297(M⁺+1)

¹H-NMR(270MHz,CDCl₃) δ : 1.26(3H,t,J=7.26Hz), 1.50-1.58(2H,m), 1.72(2H,tt,J=6.93,7.92Hz), 1.89(2H,tt,J=6.60,7.92Hz), 2.35(2H,t,J=6.92Hz), 4.08(2H,t,J=6.27Hz), 4.13(2H,q,J=7.26Hz), 4.54(2H,br s), 6.63(1H,d,J=8.90Hz), 7.65(1H,d,J=2.31Hz), 7.80(1H,dd,J=2.31,8.58Hz)

【0049】参考例2

5-[2-(4-クロロベンゼンスルフォニル)アミノ-5-ニトロフェノキシ]吉草酸エチルの製造法
化合物(1-2)80g(283.68mM)をビリジン300mlに溶解し、冰冷下攪拌しながら4-クロロベンゼンスルホニルクロライド59.85g(283.68mM)を少量ずつ加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下留去後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた結晶状残渣をジエチルエーテルより再結晶し、5-[2-(4-クロロベンゼンスルフォニル)アミノ-5-ニトロフェノキシ]吉草酸エチルを淡黄色結晶として100g(収率77.5%)を得た。融点、FABMS及びNMRの結果を次に示した。

【0050】mp. : 77~78°C

FABMS(m/z) : 457(M⁺+1)

¹H-NMR(270MHz,CDCl₃) δ : 1.29(3H,t,J=6.93Hz), 1.74-1.86(4H,m), 2.41(2H,t,J=6.93Hz), 4.03(2H,t,J=5.61Hz)

z), 4.20(2H,t,J=6.93Hz), 7.45(2H,d,J=8.91Hz), 7.63(1H,d,J=3.30Hz), 7.65(1H,d,J=8.91Hz), 7.81(1H,d,J=2.31Hz), 7.85(1H,d,J=2.31Hz), 7.80(1H,s)

【0051】製造例1-1

5-[2-(4-クロロベンゼンスルフォニル)アミノ-5-アミノフェノキシ]吉草酸エチルの製造
エチル化合物(1-3)85g(186.2mM)をエタノール-酢酸エチル(1:1)の混合溶媒200mlに溶解し、5%パラジウム-炭素5gを加え、水素気流中室温で攪拌した。還元終了後、セライトを通して減圧濾過し、濾液を減圧濃縮した。得られた結晶性残渣を酢酸エチルより再結晶し、5-[2-(4-クロロベンゼンスルフォニル)アミノ-5-アミノフェノキシ]吉草酸エチル64g(収率80.5%)を淡緑黄色結晶として得た。融点、FABMS及びNMRの結果を次に示した。

【0052】mp. : 104~105°C

MS(m/z) : 426(M⁺)

¹H-NMR(270MHz,CDCl₃) δ : 1.28(3H,t,J=6.92Hz), 1.58-1.65(4H,m), 2.32(2H,t,J=6.93Hz), 3.64(2H,t,J=5.61Hz)

20 z), 4.16(2H,q,J=6.93Hz), 6.23(1H,d,J=2.31Hz), 6.45(1H,dd,J=2.30,8.57Hz), 6.78(1H,br s), 7.35(2H,d,J=8.58Hz), 7.40(1H,s), 7.60(2H,d,J=8.58Hz)

【0053】製造例1-2

5-[2-(4-クロロベンゼンスルフォニル)アミノ-5-(3-ニトロピリジン-2-イル)アミノフェノキシ]吉草酸エチルの製造

化合物(1-4)2.13g(4.99mM)をDMF 10mlに溶解し、2-クロロ-3-ニトロピリジン0.87g(5.49mM)を加え、120°C、6時間攪拌した。反応液を室温に戻した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-n-ヘキサン(1:3)で溶出される画分より目的物(5)を赤褐色の粗結晶として2.0gを得た。これを酢酸エチルより再結晶して、5-[2-(4-クロロベンゼンスルフォニル)アミノ-5-(3-ニトロピリジン-2-イル)アミノフェノキシ]吉草酸エチルを赤色結晶として1.5g(収率54.7%)を得た。融点、FABMS及びNMRの結果を次に示した。

【0054】mp. : 113~114°C

FABMS(m/z) : 549(M⁺+1)

¹H-NMR(270MHz,CDCl₃) δ : 1.28(3H,t,J=7.25Hz), 1.67-1.71(4H,m), 2.36(2H,br t,J=6.6Hz), 3.80(2H,br t,J=5.61Hz), 4.18(2H,q,J=7.25Hz), 6.85(1H,dd,J=4.62,8.25Hz), 7.03(1H,s), 7.26(1H,d,J=8.58Hz), 7.37(2H,d,J=8.90Hz), 7.56(1H,d,J=8.58Hz), 7.68(2H,d,J=8.57Hz), 8.48(1H,dd,J=1.98,4.62Hz), 8.52(1H,dd,J=1.98,8.25Hz), 10.10(1H,s)

【0055】製造例1-3

5-[2-(4-クロロベンゼンスルfonyl)アミノ-5-(3-ニトロビリジン-2-イル)アミノフェノキシ]吉草酸(化合物1A-1)の製造

化合物(1-5)1.0g(1.82mM)をメタノール-アセトニトリル(1:1)の混合溶媒5mlに溶解し、この溶液に2N-水酸化ナトリウム水溶液3mlを加え、室温で8時間攪拌した。反応液に水を加え、クエン酸酸性とした後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を、水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた結晶性残渣を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶すると、5-[2-(4-クロロベンゼンスルfonyl)アミノ-5-(3-ニトロビリジン-2-イル)アミノフェノキシ]吉草酸を赤色結晶として0.6g(収率63.4%)を得た。このものの物理化学的データは以下の通りである。

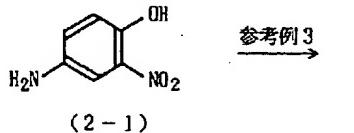
【0056】mp.: 172~173°C

FABMS(m/z): 521(M⁺+1)

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ: 1.70-1.74(4H,m), 2.34(2H,t,J=6.6Hz), 3.82(2H,t,J=5.61Hz), 6.85(1H,dd,J=4.62,8.25Hz), 7.11(1H,s), 7.16(1H,dd,J=1.98,8.58Hz), 7.25(1H,t,J=1.32Hz), 7.37(2H,d,J=8.90Hz), 7.55(1H,d,J=8.58Hz), 7.68(2H,d,J=8.57Hz), 8.47(1H,dd,J=1.65,4.62Hz), 8.53(1H,dd,J=1.98,8.25Hz), 10.10(1H,s)

【0057】製造例1-4

5-[2-(4-クロロベンゼンスルfonyl)アミノ-5-(3-アミノビリジン-2-イル)アミノフェノキシ]吉草酸(化合物1A-2)の製造



10

*ノキシ]吉草酸(化合物1A-2)の製造

化合物(1A-1)0.5g(0.96mM)を酢酸-6N塩酸(1:1)の混合溶媒8mlに溶解し、スズ粉末0.5gを加え、氷冷下3時間攪拌した。溶媒を1/3程度留去した後、水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中性付近にした。酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去すると結晶性の残渣を得た。これを酢酸エチル、ヘキサンで順次洗浄後、減圧乾燥を行い、5-[2-(4-クロロベンゼンスルfonyl)アミノ-5-(3-アミノビリジン-2-イル)アミノフェノキシ]吉草酸を淡黄色結晶として0.2g(収率37.8%)を得た。このものの物理化学的データは以下の通りである。

【0058】mp.: 182~184°C

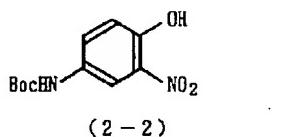
FABMS(m/z): 491(M⁺+1)

¹H-NMR(270MHz, DMSO-d₆) δ: 1.53-1.59(4H,m), 2.31(2H,br t,J=6.92Hz), 3.65(2H,br t,J=6.92Hz), 5.16(2H,br s), 6.71(1H,dd,J=4.62,7.59Hz), 6.98(1H,dd,J=1.65,7.59Hz), 7.16(1H,d,J=8.58Hz), 7.27(1H,d,J=1.98Hz), 7.35(1H,d,J=1.98Hz), 7.58(1H,dd,J=1.32,4.62Hz), 7.66(2H,d,J=9.23Hz), 7.71(2H,d,J=8.91Hz), 7.87(1H,s), 9.39(1H,s)

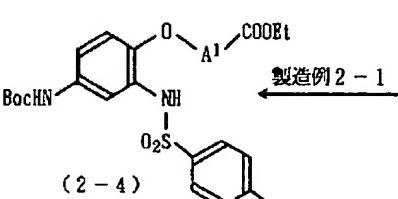
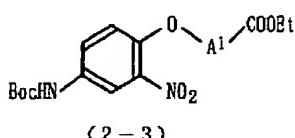
【0059】製造例2

【0060】

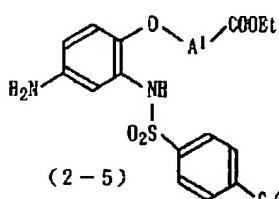
【化5】



↓参考例4



↓
製造例2-2



【0061】(式中、A¹はテトラメチレン基を示す。)

【0062】参考例3

2-ニトロ-4-tert-ブトキシカルボニルアミノフェノールの製造

4-アミノ-2-ニトロフェノール5.0g (32.4 mM) をテトラヒドロフラン(以下「THF」と言う) 30mlに溶解し、氷冷下攪拌しながら、ジ-tert-ブチルジカルボネート8.4g (38.9mM) を少量ずつ加え、室温で一晩攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、2-ニトロ-4-tert-ブトキシカルボニルアミノフェノール8.2g (収率定量的)を得た。NMRの結果を次に示した。

【0063】¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ : 1.52(9H,s), 6.45(1H,br s), 7.10(1H,d,J=8.91Hz), 7.57(1H,dd,J=2.3, 8.91Hz), 8.17(1H,d,J=2.64Hz), 10.35(1H,s)

【0064】参考例4

5-(2-ニトロ-4-tert-ブトキシカルボニルアミノフェノキシ)吉草酸エチルの製造
2-ニトロ-4-tert-ブトキシカルボニルアミノフェノール2.8g (11mM) をDMF 20mlに溶解し、ヨウ化ナトリウム1.7g、炭酸カリウム2.0g 及び5-ブロモ吉草酸エチル2.3g (11mM) を加え、60°Cで20時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:5)で溶出される画分より、5-(2-ニトロ-4-tert-ブトキシカルボニルアミノフェノキシ)吉草酸エチル4.0g (収率95.2%)を得た。NMRの結果を次に示した。

【0065】¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ : 1.25(3H,t,J=6.93Hz), 1.51(9H,s), 1.81-1.85(4H,m), 2.38(2H,t,J=5.61Hz), 4.07(2H,t,J=5.61Hz), 4.13(2H,q,J=6.93Hz), 6.53(1H,br s), 6.98(1H,d,J=9.24Hz), 7.34(1H,dd,J=2.64, 9.24Hz), 7.89(1H,d,J=2.64Hz)

【0066】製造例2-1

5-[2-(4-クロロベンゼンスルフォニル)アミノ-4-tert-ブトキシカルボニルアミノフェノキシ]吉草酸エチルの製造

5-(2-ニトロ-4-tert-ブトキシカルボニルアミノフェノキシ)吉草酸エチル5.8g (15.18

mM) をエタノール50mlに溶解し5%バラジウム炭素1.0gを加え、水素雰囲気下攪拌した。還元終了後、セライトを通して減圧濾過を行い、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をビリジン20mlに溶解し、冰浴攪拌下4-クロロベンゼンスルホニルクロライド3.2g (15.18mM) を加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧留去後、水を加えて酢酸エチル抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:3)で溶出される画分より5-[2-(4-クロロベンゼンスルフォニル)アミノ-4-tert-ブトキシカルボニルアミノフェノキシ]吉草酸エチル6.6g (収率82.6%)を得た。NMRの結果を次に示した。

【0067】¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ : 1.28(3H,t,J=6.92Hz), 1.51(9H,s), 1.65(4H,br s), 2.38(2H,br t), 3.75(2H,br t), 4.16(2H,q,J=6.92Hz), 6.34(1H,br s), 6.64(1H,d,J=8.91Hz), 7.26(1H,br s), 7.36(1H,d,J=2.64Hz), 7.38(2H,d,J=8.24Hz), 7.70(2H,d,J=7.92Hz)

【0068】製造例2-2

5-[2-(4-クロロベンゼンスルフォニル)アミノ-4-アミノフェノキシ]吉草酸エチルの製造

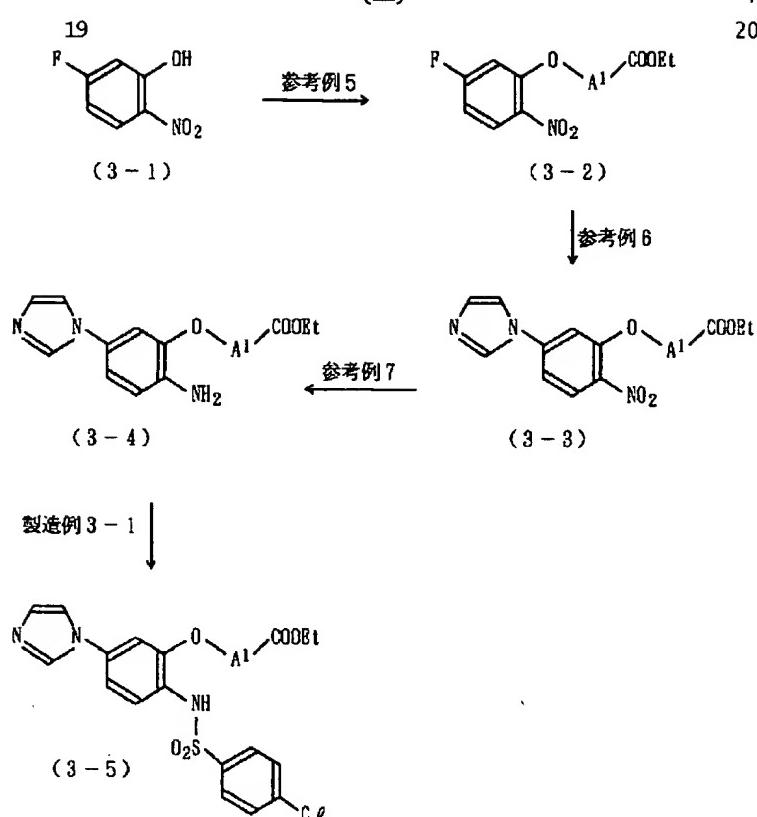
5-[2-(4-クロロベンゼンスルフォニル)アミノ-4-tert-ブトキシカルボニルアミノフェノキシ]吉草酸エチル3.0g を酢酸エチル20mlに溶解し、4N塩酸-酢酸エチル試液3mlを加え室温で6時間攪拌した。反応液に水を加え炭酸カリウムで中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、5-[2-(4-クロロベンゼンスルフォニル)アミノ-4-アミノフェノキシ]吉草酸エチル2.2g (収率90.5%)を得た。NMRの結果を次に示した。

【0069】¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ : 1.27(3H,t,J=6.92Hz), 1.63-1.65(4H,m), 2.33(2H,t,J=6.93Hz), 3.68(2H,t,J=5.61Hz), 4.16(2H,q,J=6.92Hz), 6.36(1H,dd,J=2.31, 8.25Hz), 6.53(1H,d,J=8.58Hz), 6.98(1H,d,J=2.97Hz), 7.37(2H,d,J=8.57Hz), 7.68(2H,d,J=8.57Hz)

【0070】製造例3

【0071】

【化6】



【0072】(式中、A¹はテトラメチレン基を示す。)

【0073】参考例5

5-(5-フルオロ-2-ニトロフェノキシ)吉草酸エチルの製造

5-フルオロ-2-ニトロフェノール2.5g(15.9mM)を10mlに溶解し、氷浴攪拌下、水素化ナトリウム0.6g(60%油性)を少量ずつ加え、室温で2時間攪拌した。この溶液に、5-プロモ吉草酸エチル3.3g(15.9mM)を約10分で滴下し、滴下後100°Cで1.5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:4)より溶出される画分より5-(5-フルオロ-2-ニトロフェノキシ)吉草酸エチルを褐色油状物として3.6g(収率81%)を得た。FABMS及びNMRの結果を次に示した。

【0074】FABMS(m/z): 286(M⁺+1)

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ: 1.26(3H, t, J=6.93Hz), 1.81-1.94(4H, m), 2.40(2H, t, J=6.94Hz), 4.10(2H, t, J=5.94Hz), 4.13(2H, q, J=7.26Hz), 6.68-6.79(2H, m), 7.94(1H, d, J=5.94, 8.91Hz)

【0075】参考例6

5-(2-ニトロ-5-1[H]-イミダゾール-1-イル-フェノキシ)吉草酸エチルの製造
イミダゾール(7mM)0.48gをDMF 10mlに溶解

し、氷冷下攪拌しながら水素化ナトリウム(60%油性)0.28gを加え、40分間攪拌した。この溶液に5-(5-フルオロ-2-ニトロフェノキシ)吉草酸エチル2.0g(7mM)を加え、室温で18時間攪拌した。反応液を氷水中に注ぎ、酢酸エチルエステルで抽出を行った。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をエタノールより再結晶して、5-(2-ニトロ-5-1[H]-イミダゾール-1-イル-フェノキシ)吉草酸エチル1.6g(収率65%)を黄色結晶として1.6g(65%)を得た。融点、FABMS及びNMRの結果を次に示した。

【0076】mp.: 63~64°C

FABMS(m/z): 333(M⁺+1)

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ: 1.26(3H, t, J=6.93Hz), 1.87-1.97(4H, m), 2.42(2H, t, J=7.26Hz), 4.13(2H, q, J=6.93Hz), 4.19(2H, t, J=5.61Hz), 7.03-7.08(2H, m), 7.26(1H, d, J=2.97Hz), 7.32(1H, d, J=1.32Hz), 7.93(1H, s), 8.02(1H, d, J=9.24Hz)

【0077】参考例7

5-(2-アミノ-5-1[H]-イミダゾール-1-イル-フェノキシ)吉草酸エチルの製造
5-(2-ニトロ-5-1[H]-イミダゾール-1-イル-フェノキシ)吉草酸エチル1.5g(4.5mM)を酢酸-6N塩酸(1:1)の混合溶媒15mlに溶解し、室温攪拌下スズ粉末1.5gを加え同温で5時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、炭酸カリウムを徐々に加えて中和し、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和

21

食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して5-(2-アミノ-5-1[H]-イミダゾール-1-イル-フェノキシ)吉草酸エチルを灰色結晶として1.1g(収率80.8%)を得た。融点、FABMS及びNMRの結果を次に示した。

【0078】mp. : 76~78°C

FABMS(m/z) : 303(M⁺+1)

¹H-NMR(270MHz,CDCl₃)δ : 1.26(3H,t,J=7.26Hz), 1.81-1.91(4H,m), 2.40(2H,t,J=6.93Hz), 4.04(2H,t,J=5.61Hz), 4.14(2H,q,J=6.93Hz), 4.02-4.08(3H,m), 7.16(2H,d,J=4.29Hz), 7.72(1H,s)

【0079】製造例3-1

5-[2-(4-クロロベンゼンスルfonyl)アミノ-5-1[H]-イミダゾール-1-イル-フェノキシ]吉草酸エチルの製造

化合物(3-4)1.1g(3.64mM)をビリジン5mlに溶解し、氷浴攪拌下4-クロロベンゼンスルホニルクロライド0.77gを加え、室温で14時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣を酢酸エチルから結晶化して、5-[2-(4-クロロベンゼンスルfonyl)アミノ-5-1[H]-イミダゾール-1-イル-フェノキシ]吉草酸エチルを無色結晶として1.6g(収率62%)を得た。融点、FABMS及びNMRの結果を次に示した。

【0080】mp. : 112~124°C

FABMS(m/z) : 479(M⁺+1)

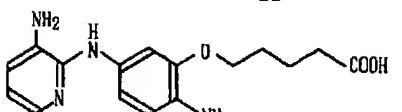
¹H-NMR(270MHz,CDCl₃)δ : 1.28(3H,t,J=6.98Hz), 1.69-1.78(4H,m), 2.37(2H,t,J=6.93Hz), 3.87(2H,t,J=5.60Hz), 4.18(2H,q,J=6.98Hz), 6.75(1H,d,J=2.31Hz), 6.95(1H,dd,J=1.98,8.25Hz), 7.19(1H,d,J=6.93Hz), 7.20(1H,d,J=8.58Hz), 7.32(1H,br s), 7.41(2H,d,J=8.58Hz), 7.65(1H,d,J=8.58Hz), 7.73(2H,d,J=8.58Hz), 7.77(1H,s)

【0081】製造例4

【0082】

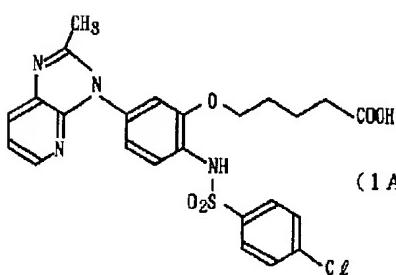
【化7】

22



(1A-2)

製造例4-1



(1A-19)

【0083】製造例4-1

20 5-[2-(4-クロロベンゼンスルfonyl)アミノ-5-(2-メチル-1[H]-イミダゾー[5,4-b]ビリジン-1-イル)フェノキシ]吉草酸(化合物1A-19)の製造

製造例1-4で得られた5-[2-(4-クロロベンゼンスルfonyl)アミノ-5-(3-アミノビリジン-2-イル)アミノ-フェノキシ]吉草0.31g(0.595mM)を酢酸8.0mlに溶解し、140°Cで10時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、水を加え、炭酸水素ナトリウムで中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(50:1)より溶出される画分より、5-[2-(4-クロロベンゼンスルfonyl)アミノ-5-(2-メチル-1[H]-イミダゾー[5,4-b]ビリジン-1-イル)フェノキシ]吉草酸0.12g(37.9%)を得た。このものの物理化学的データは以下の通りである。

40 【0084】¹H-NMR(270MHz,CDCl₃)δ : 1.69(4H,m), 2.38(2H,t,J=6.93Hz), 2.51(3H,s), 3.98(2H,t,J=5.28Hz), 6.85(1H,d,J=8.58Hz), 6.91(1H,dd,J=2.30,9.23Hz), 7.45(2H,d,J=8.25Hz), 7.65(1H,d,J=8.58Hz), 7.74(1H,br s), 7.85(2H,d,J=8.24Hz), 8.03(1H,d,J=7.92Hz), 8.28(1H,d,J=4.95Hz)

【0085】実施例1~16

上記製造例と同様の方法で、下記化合物を得た。

【0086】4-[2-(4-クロロベンゼンスルfonyl)アミノ-5-(3-アミノビリジン-2-イル)アミノ-フェノキシ]酪酸(化合物1A-3)

50 【0087】¹H-NMR(270MHz,DMSO-d₆)δ : 1.68(2H,t,J=6.93Hz), 2.32(2H,t,J=7.59Hz), 3.60(2H,t,J=6.27Hz),

5.05(2H,br s), 6.63(1H,dd,J=4.95,7.59Hz), 6.90(1H,dd,J=1.65,7.59Hz), 7.06(1H,d,J=8.57Hz), 7.19(1H,d,J=2.31Hz), 7.25(1H,d,J=1.98Hz), 7.49(1H,dd,J=1.32,4.62Hz), 7.56(2H,d,J=8.91Hz), 7.62(2H,d,J=8.58Hz), 7.75(1H,s), 9.30(1H,br s)
【0088】6-[2-(4-クロロベンゼンスルfonyl)アミノ-5-(3-アミノピリジン-2-イル)アミノフェノキシ]カプロン酸(化合物1A-4)
【0089】¹H-NMR(270MHz,DMSO-d₆)δ: 1.69-1.73(2H,m), 1.81-1.87(2H,m), 1.90-1.98(2H,m), 2.68(2H,t,J=7.26Hz), 3.99(2H,t,J=6.27Hz), 5.52(2H,br s), 7.08(1H,dd,J=4.95,7.58Hz), 7.35(1H,dd,J=1.65,7.59Hz), 7.53(1H,d,J=8.90Hz), 7.66(1H,dd,J=1.98,8.58Hz), 7.73(1H,d,J=1.98Hz), 7.95(1H,dd,J=1.32,4.62Hz), 8.04(4H,s), 8.21(1H,s), 9.19(1H,s)
【0090】5-[2-(4-クロロベンゼンスルfonyl)アミノ-4-(3-アミノピリジン-2-イル)アミノフェノキシ]吉草酸(化合物1A-5)
【0091】¹H-NMR(270MHz,CDCl₃)δ: 1.67(4H,br s), 2.34(2H,br t), 3.74(2H,br t), 5.11(2H,br), 6.66(1H,d,J=8.91Hz), 6.74(1H,dd,J=4.95,7.59Hz), 7.01(1H,d,J=6.27Hz), 7.13(1H,dd,J=2.64,8.91Hz), 7.37(3H,d,J=8.57Hz), 7.72(3H,d,J=8.58Hz), 8.02(1H,d,J=7.26Hz), 8.28(1H,d,J=4.94Hz)
【0092】5-[2-(4-クロロベンゼンスルfonyl)アミノ-4-(5-アミノピリジン-2-イル)アミノフェノキシ]吉草酸(化合物1A-6)
【0093】¹H-NMR(270MHz,DMSO-d₆)δ: 1.50(4H,br s), 2.24(2H,t,J=6.93Hz), 3.65(2H,t,J=5.94Hz), 5.02(2H,br), 6.89(1H,d,J=9.24Hz), 7.23(2H,s), 7.36(1H,s), 7.59(2H,d,J=8.58Hz), 7.64(2H,d,J=8.91Hz), 8.28(1H,dd,J=2.64,9.23Hz), 9.04(1H,d,J=2.97Hz), 9.49(1H,br s), 10.14(1H,s)
【0094】5-[2-(4-クロロベンゼンスルfonyl)アミノ-5-(5-アミノ-4-メチルピリジン-2-イル)アミノフェノキシ]吉草酸(化合物1A-7)
【0095】¹H-NMR(270MHz,DMSO-d₆)δ: 1.44-1.54(4H,m), 2.23(2H,br t,J=6.92Hz), 2.62(3H,s), 3.56(2H,br t,J=5.92Hz), 5.02(2H,br s), 6.52(1H,s), 6.87(1H,d,d,J=4.62,7.54Hz), 7.00(1H,dd,J=1.23,7.56Hz), 7.09(1H,s), 7.43(2H,d,J=8.55Hz), 7.56(1H,d,J=8.62Hz), 7.72(2H,d,J=8.54Hz), 7.86(1H,s), 9.10(1H,s)
【0096】5-[2-(4-フルオロベンゼンスルfonyl)アミノ-5-(3-アミノピリジン-2-イル)アミノフェノキシ]吉草酸(化合物1A-8)
【0097】¹H-NMR(270MHz,DMSO-d₆)δ: 1.43-1.54(4H,m), 2.22(2H,t,J=6.92Hz), 3.57(2H,t,J=59.3Hz), 5.06(2H,br s), 6.62(1H,dd,J=1.65,7.58Hz), 6.88(1H,dd,J=1.65,7.59Hz), 7.08(2H,d,J=8.91Hz), 7.19(1H,d,J=1.

98Hz), 7.27(1H,d,J=1.98Hz), 7.35(2H,d,J=8.91Hz), 7.49(1H,dd,J=1.65,4.95Hz), 7.67(1H,dd,J=5.27,8.91Hz), 7.76(1H,s), 9.18(1H,br s)
【0098】5-[2-(4-プロモベンゼンスルfonyl)アミノ-5-(3-アミノピリジン-2-イル)アミノフェノキシ]吉草酸(化合物1A-9)
【0099】¹H-NMR(270MHz,DMSO-d₆)δ: 1.45-1.53(4H,m), 2.23(2H,br t,J=6.60Hz), 3.56(2H,br t,J=5.93Hz), 5.06(2H,br s), 6.62(1H,dd,J=4.62,7.59Hz), 6.90(1H,dd,J=1.65,7.92Hz), 7.07(1H,d,J=8.90Hz), 7.19(1H,d,J=2.31Hz), 7.27(1H,d,J=2.64Hz), 7.53(2H,d,J=8.5Hz), 7.58(1H,dd,J=2.31,3.96Hz), 7.72(2H,d,J=8.58Hz), 7.76(1H,s), 9.27(1H,br s)
【0100】5-[2-(4-ヨードベンゼンスルfonyl)アミノ-5-(3-アミノピリジン-2-イル)アミノフェノキシ]吉草酸(化合物1A-10)
【0101】¹H-NMR(270MHz,DMSO-d₆)δ: 1.44-1.54(4H,m), 2.23(2H,t,J=6.84Hz), 3.54(2H,t,J=5.94Hz), 5.08(2H,br s), 6.62(1H,dd,J=4.62,7.57Hz), 6.89(1H,dd,J=1.66,7.58Hz), 7.08(2H,d,J=8.58Hz), 7.23(1H,d,J=1.99Hz), 7.28(1H,d,J=1.98Hz), 7.37(2H,d,J=8.57Hz), 7.48(1H,dd,J=3.28,8.59Hz), 7.57(1H,dd,J=1.66,4.61Hz), 7.84(1H,s), 9.16(1H,s)
【0102】5-[2-(ベンゼンスルfonyl)アミノ-5-(3-アミノピリジン-2-イル)アミノフェノキシ]吉草酸(化合物1A-11)
【0103】mp:186~187°C
¹H-NMR(270MHz,DMSO-d₆)δ: 1.45-1.53(4H,m), 2.21(2H,t,J=6.60Hz), 3.53(2H,t,J=5.94Hz), 5.04(2H,br s), 6.61(1H,dd,J=4.94,7.58Hz), 6.88(1H,dd,J=1.65,7.59Hz), 7.08(1H,d,J=8.57Hz), 7.16(1H,d,J=1.98Hz), 7.24(1H,d,J=2.31Hz), 7.45-7.50(3H,m), 7.54-7.56(1H,m), 7.60-7.64(2H,m), 7.72(1H,s), 9.11(1H,s), 12.07(1H,br s)
【0104】5-[2-(4-トルエンスルfonyl)アミノ-5-(3-アミノピリジン-2-イル)アミノフェノキシ]吉草酸(化合物1A-12)
【0105】¹H-NMR(270MHz,DMSO-d₆)δ: 1.44-1.52(4H,m), 2.22(2H,br t,J=6.59Hz), 2.32(3H,s), 3.52(2H,br t,J=5.94Hz), 5.10(2H,br s), 6.62(1H,dd,J=4.95,7.58Hz), 6.91(1H,dd,J=1.66,7.58Hz), 7.08(1H,d,J=8.92Hz), 7.16(1H,d,J=2.31Hz), 7.26(1H,d,J=2.31Hz), 7.58(1H,dd,J=1.66,4.95Hz), 7.63(2H,d,J=8.25Hz), 7.80(2H,d,J=8.26Hz), 7.82(1H,s), 9.21(1H,s)
【0106】5-[2-(4-メトキシベンゼンスルfonyl)アミノ-5-(3-アミノピリジン-2-イル)アミノフェノキシ]吉草酸(化合物1A-13)
【0107】¹H-NMR(270MHz,DMSO-d₆)δ: 1.58-1.60(4H,m), 2.30(2H,br t,J=6.60Hz), 3.65(2H,br,J=6.61Hz), 3.86(3H,s), 5.12(2H,br s), 6.68(1H,dd,J=4.95,7.

25

59Hz), 6.96(1H, dd, J=1.65, 7.59Hz), 7.08(2H, d, J=8.90Hz), 7.16(1H, s), 7.23(1H, d, J=2.31Hz), 7.33(1H, d, J=1.98Hz), 7.55(1H, dd, J=1.65, 4.95Hz), 7.63(2H, d, J=8.91Hz), 7.79(1H, s), 8.99(1H, s)

【0108】5-[2-(4-ナフタレンスルフォニル)アミノ-5-(3-アミノピリジン-2-イル)アミノフェノキシ]吉草酸(化合物1A-14)

【0109】¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ : 1.46-1.54(4H, m), 2.39(2H, br t, J=6.93Hz), 3.89(2H, br t, J=5.28Hz), 5.04(2H, br), 6.70(1H, dd, J=4.95, 7.58Hz), 7.02(1H, dd, J=1.98, 8.56Hz), 7.16(1H, d, J=8.58Hz), 7.24(1H, d, J=1.98Hz), 7.35(1H, d, J=1.98Hz), 7.51-7.68(4H, m), 7.84(1H, s), 7.92(1H, dd, J=0.66, 7.92Hz), 8.04(1H, d, J=8.25Hz), 8.15(1H, dd, J=0.99, 7.25Hz), 8.67(1H, dd, J=0.66, 8.58Hz), 9.27(1H, s)

【0110】5-[2-(4-クロロベンゼンスルfonyl)アミノ-5-(ピリミジン-2-イル)アミノフェノキシ]吉草酸(化合物1A-15)

【0111】mp. : 214~216°C

¹H-NMR(270MHz, DMSO-d₆) δ : 1.48-1.53(4H, m), 2.24(2H, t, J=6.60Hz), 3.60(2H, t, J=5.94Hz), 6.84(1H, t, J=4.95Hz), 7.14(1H, d, J=8.91Hz), 7.33(2H, dd, J=1.98, 8.58Hz), 7.41(1H, d, J=1.98Hz), 7.58(2H, d, J=8.91Hz), 7.63(2H, d, J=8.91Hz), 8.47(2H, d, J=4.62Hz), 9.59(1H, br s)

【0112】5-[2-(4-クロロベンゼンスルfonyl)アミノ-5-(1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)アミノフェノキシ]吉草酸(化合物1A-16)

【0113】¹H-NMR(270MHz, DMSO-d₆) δ : 1.41-1.52(4H, m), 2.13(2H, t, J=6.58Hz), 3.54(2H, t, J=5.96Hz), 7.00(1H, dd, J=1.98, 8.72Hz), 7.18(1H, d, J=8.90Hz), 7.22(1H, d, J=1.98Hz), 7.58(2H, d, J=8.91Hz), 7.64(2H, d, J=8.91Hz), 7.69(1H, s), 8.83(1H, s), 9.36(1H, s)

【0114】5-[2-(4-クロロベンゼンスルfonyl)アミノ-5-(1[H]-イミダゾール-1-イル)フェノキシ]吉草酸(化合物1A-17)

【0115】¹H-NMR(270MHz, DMSO-d₆) δ : 1.44-1.49(4H, m), 2.18(2H, br t, J=6.59Hz), 3.72(2H, br t, J=5.60Hz), 7.01(1H, s), 7.10(2H, dd, J=2.31, 6.93Hz), 7.27(1H,

26

d, J=9.24Hz), 7.53(2H, d, J=8.90Hz), 7.60(2H, d, J=8.91Hz), 7.66(2H, s), 8.17(1H, s)

【0116】5-[2-(4-クロロベンゼンスルfonyl)アミノ-5-(1[H]-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)フェノキシ]吉草酸(化合物1A-18)

【0117】¹H-NMR(270MHz, DMSO-d₆) δ : 1.47(4H, br s), 2.18(2H, t, J=6.92Hz), 3.72(2H, br s), 7.31(1H, s), 7.34(2H, d, J=2.97Hz), 7.53(2H, t, J=8.90Hz), 7.60

10 (2H, t, J=8.91Hz), 8.14(1H, s), 9.20(1H, s)

【0118】試験例1 血小板凝集阻害試験

本発明のスルファンアミド誘導体(化合物1A-1~19)を用いて以下の試験を行った。

<試験方法>健康人より採取し、直ちに1/10量の0.38%クエン酸ナトリウムと混和した血液を、遠心操作(700×G, 10分間)により、多血小板血漿(PR P)とした。この多血小板血漿(PR P)に1/6量のACD液(クエン酸ナトリウム2.2%, クエン酸0.8%, グルコース2.2%—用時調整-)を加え、遠心操作(1500×G, 10分間)により血小板ペレットを得た。この血小板ペレットを修正HEPESタイロード溶液に浮遊させ、これに1/6量のACD液を添加後、更に遠心操作(1500×G, 10分間)した。このようにして得られた血小板ペレットを修正HEPESタイロード溶液に浮遊させ、約30万個/μlの洗浄血小板浮遊液とした。この洗浄血小板浮遊液270μlに、適当な溶媒に溶解した各濃度の被験化合物3μlを加え、37°Cで2分間予備加温した後、コラーゲン20μg/mlの溶液30μlを加えてから、4チャンネル凝集測定器(HEMAトレイサー601:二光バイオサイエンス社製)にて吸光度を測定した。対照として、その被験化合物に用いた溶媒存在下でコラーゲンによる最大凝集時の吸光度を100とし、コラーゲン添加前の吸光度を0とする。次いで被験化合物を加えたときのコラーゲン最大凝集時の吸光度から、阻害の百分率を算出し、50%阻害を与える被験化合物のIC₅₀とした。結果を表1~表5に示す。

【0119】

【表1】

化合物番号	構造式	血小板凝集阻害効果 IC ₅₀ (μM)
1 A - 1	<p>C₂₂H₂₁C₆N₄O₇; 520.937</p>	0. 42
1 A - 2	<p>C₂₂H₂₃C₆N₄O₅S; 490.947</p>	0. 05
1 A - 3	<p>C₂₁H₂₁C₆N₄O₅S; 476.927</p>	3. 20
1 A - 4	<p>C₂₃H₂₅C₆N₄O₅S; 504.977</p>	0. 78

【0120】

【表2】

化合物番号	構造式	血小板凝集阻害効果, IC ₅₀ (μM)
1A-5	<p>C₂₂H₂₃C₂N₄O₅S; 490.947</p>	16.0
1A-6	<p>C₂₂H₂₃C₂N₄O₅S; 490.947</p>	0.7
1A-7	<p>C₂₃H₂₆C₂N₄O₅S; 504.977</p>	-
1A-8	<p>C₂₂H₂₃FN₄O₅S; 474.494</p>	0.23

【0121】

【表3】

化合物番号	構造式	血小板凝集阻害効果, IC ₅₀ (μM)
1A-9	<p>C₂₂H₂₃BrN₄O₅S; 535.403</p>	0.54
1A-10	<p>C₂₂H₂₃IN₄O₅S; 582.394</p>	0.18
1A-11	<p>C₂₂H₂₄N₄O₅S; 456.504</p>	3.10
1A-12	<p>C₂₃H₂₆N₄O₅S; 470.534</p>	0.08

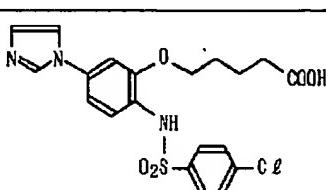
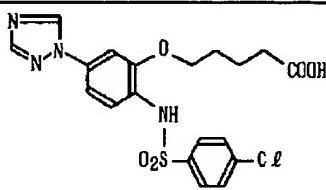
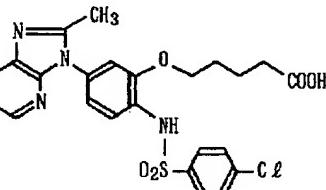
【0122】

【表4】

化合物番号	構造式	血小板凝集阻害効果 IC ₅₀ (μM)
1A-13	<p>C₂₃H₂₆N₄O₈S; 486.534</p>	0.42
1A-14	<p>C₂₆H₂₆N₄O₅S; 504.564</p>	0.08
1A-15	<p>C₂₁H₂₁C₂N₄O₅S₂; 476.927</p>	-
1A-16	<p>C₁₉H₁₉C₂N₄O₅S₂; 482.943</p>	0.15

[0123]

【表5】

化合物番号	構造式	血小板凝集阻害効果, IC ₅₀ (μM)
1A-17	 <p>C₂₀H₂₀C₆N₃O₅S; 449.897</p>	-
1A-18	 <p>C₁₉H₁₈C₆N₄O₅S; 450.887</p>	4.5
1A-19	 <p>C₂₄H₂₃C₆N₄O₅S; 514.967</p>	15.2

フロントページの続き

(51) Int.CI. ⁶	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/44	A C B		A 6 1 K 31/44	A C B
31/505	A B N		31/505	A B N
C 0 7 C 311/21		7419-4H	C 0 7 C 311/21	
C 0 7 D 233/61	1 0 1		C 0 7 D 233/61	1 0 1
239/42			239/42	Z
249/08	5 2 7		249/08	5 2 7
285/135			471/04	1 0 7 Z
471/04	1 0 7		285/12	E
(72)発明者 井上 晃			(72)発明者 横田 静昌	
埼玉県大宮市指扇3936-2 株式会社富士			埼玉県大宮市指扇3936-2 株式会社富士	
薬品大宮第一研究所内			薬品大宮第一研究所内	
(72)発明者 村田 光繁			(72)発明者 芳川 浩恵	
埼玉県大宮市指扇3936-2 株式会社富士			埼玉県大宮市指扇3936-2 株式会社富士	
薬品大宮第一研究所内			薬品大宮第一研究所内	
(72)発明者 中野 浩行			(72)発明者 佐々木 智満	
埼玉県大宮市指扇3936-2 株式会社富士			埼玉県大宮市指扇3936-2 株式会社富士	
薬品大宮第一研究所内			薬品大宮第一研究所内	
(72)発明者 梅澤 熟			(72)発明者 谷島 由美	
埼玉県大宮市指扇3936-2 株式会社富士			埼玉県大宮市指扇3936-2 株式会社富士	
薬品大宮第一研究所内			薬品大宮第一研究所内	

(72)発明者 中村 洋

埼玉県大宮市指扇3936-2 株式会社富士
薬品大宮第一研究所内

(72)発明者 渡部 尚文

埼玉県大宮市指扇3936-2 株式会社富士
薬品大宮第一研究所内

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

This Page Blank (uspto)